

10/533697

JC14 Rec'd PCT/PTO 03 MAY 2005

COPY

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 13804 filed on 5th November 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 4th DAY OF NOVEMBER 2003

A. P. Brown

A P BROWN



PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JUL. 2003

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

HEAD OFFICE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/141102

First filing

INPI

National
Institute for
Industrial Property
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 94 86 54

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11354*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 05 NOV. 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0213804 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 05 NOV. 2002 Your references for this file <i>(optional) 70911</i>		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE
Confirmation of a deposit by facsimile <input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile		
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes
<input checked="" type="checkbox"/> Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Divisional application <i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____ No. _____ Date _____
<input type="checkbox"/> Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New pyridopyrimidinone compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.		
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation Date _____ No. Country or organisation Date _____ No. Country or organisation Date _____ No. <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form
5 APPLICANT		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER
Forenames		
Legal nature		
SIREN No.		
APE-NAF Code		
Address	Street	12, place de La Défense
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex
Country		FRANCE
Nationality		FRENCH
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.60.00
Facsimile no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13
E-mail address <i>(optional)</i>		

INPI

National
Institute for
Industrial Property

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

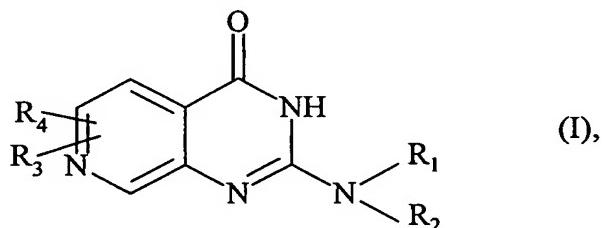
DEPOSITION OF DOCUMENTS		
DATE 05 NOV. 2002		
PLACE 75 INPI PARIS		
NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0213804		
		DB 540 W /260899
Your references for this file: <i>(optional)</i>		70911
6 AUTHORISED AGENT		
Surname		RIVIERE
Forename		François
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond		
Address	Street	12, place de La Défense
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.60.00
Facsimile no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13
E-mail address <i>(optional)</i>		
7 INVENTOR(S)		
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached		
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI
(signature) François RIVIERE, Patent Engineer		[signature]

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

The present invention relates to new pyridopyrimidinone compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The compounds of the invention are new and have valuable modulatory properties with respect to a panel of kinases, making them of use in the treatment of numerous types of disorders, amongst which there may be mentioned, without implying any limitation : cancer, arthrosis, diabetes, obesity, hypertension etc.. In addition, they are completely non-toxic. Moreover, to our knowledge, this family of compounds is completely novel and the activity that we have discovered in them has not been mentioned for structurally close compounds.

10 More specifically, the present invention relates to compounds of formula (I) :



wherein :

- R₁ and R₂, which are the same or different, represent a hydrogen atom or an alkyl group or together with the nitrogen atom carrying them form a heterocycle,
- 15 ➤ R₃ represents a halogen atom, an alkoxy group, an optionally substituted aryl group or a group NR'₁R'₂ wherein R'₁ and R'₂, which are the same or different, represent a hydrogen atom or an alkyl group or together with the nitrogen atom carrying them form a heterocycle,
- 20 ➤ R₄ represents a hydrogen atom or a group NR"₁R"₂ wherein R"₁ and R"₂, which are the same or different, represent a hydrogen atom or an alkyl group or together with the nitrogen atom carrying them form a heterocycle,

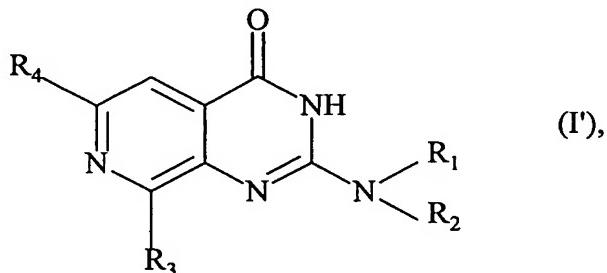
to their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base,

it being understood that :

- 5 - the term "alkyl" denotes a linear or branched hydrocarbon chain containing from 1 to 8 carbon atoms,
- the term "alkoxy" denotes an alkyl-oxy group wherein the alkyl chain is linear or branched and contains from 1 to 8 carbon atoms,
- the term "aryl" denotes a phenyl or naphthyl group,
- 10 - the term "heterocycle" denotes a mono- or bi-cyclic system which contains from 5 to 11 carbon atoms and which may contain, in addition to the nitrogen atom to which R₁R₂, R'₁R'₂ or R"₁R"₂ are bonded, one or two further hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, it being possible for the heterocyclic system to be substituted by one, two or three alkyl groups,
- 15 - the term "substituted" associated with an aryl group indicates that the phenyl or naphthyl group is substituted by one, two or three identical or different groups selected from halogen atoms and alkyl, alkoxy, polyhaloalkyl and hydroxy groups, "polyhaloalkyl" being understood to be a linear or branched carbon chain containing from 1 to 3 carbon atoms and from 1 to 7 halogen atoms.
- 20 Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, methanesulphonic acid, camphoric acid etc..

Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned, without implying any limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine etc..

An advantageous embodiment of the invention relates to compounds of formula (I') :



- 5 to their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

Another advantageous embodiment of the invention relates to compounds wherein NR₁R₂ represents an NH₂ group, a di-n-propylamine group or also a morpholine group, to their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

Preferred compounds of the invention are those wherein R₃ represents a 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethylmorpholine, thiomorpholine, azepine, perhydroquinoline or pyrrolidine group or a chlorine atom, their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

15 Another advantageous embodiment of the invention relates to compounds wherein R₄ represents a hydrogen atom or a morpholine or azepine group, to their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

Among the preferred compounds of the invention there may be mentioned :

- 20 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
- 8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

8-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinolyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

8-((4a β ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinolyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

5 6,8-di(1-azepanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

8-(1-azepanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

8-(1-azepanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

2-amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-dimethylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

2-amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-dimethylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

10 8-[(3 α ,5 β)-3,5-dimethylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

8-[(3 α ,5 α)-3,5-dimethylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

8-[(3 α ,5 α)-3,5-dimethylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

15 2-amino-8-(1-azepanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

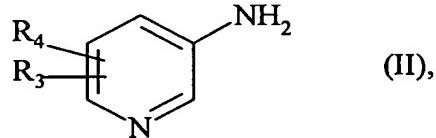
8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

and 8-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

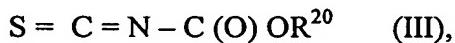
their tautomers and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

20 The invention relates also to a process for the preparation of the compounds of formula (I), which process is characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :

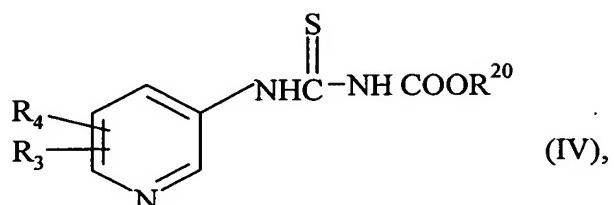


wherein :

25 R₃ and R₄ are as defined for formula (I), which is condensed with a compound of formula (III) :



wherein R₂₀ represents an alkyl or aryl-alkyl group,
to yield a compound of formula (IV) :



wherein :

- 5 R₃, R₄ and R₂₀ are as defined hereinbefore, which compound of formula (IV) is condensed
in the presence of a metallic salt with the amine (V) :



wherein :

- R₁ and R₂ are as defined for formula (I), to yield a compound of formula (I),
10 - which may be, where appropriate, purified according to a conventional purification
method,
- which is separated, where applicable, into its stereoisomers according to a conventional
separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable
15 acid or base,

it being understood that :

- at any time considered to be appropriate in the course of the process described above, the
amino or alkylamino group(s) of the starting reagent (II) may be protected and then, after
condensation, deprotected for the requirements of synthesis,
20 - the reagents (II) are described in the literature or are prepared according to known
procedures described in the literature.

The compounds of the invention have been studied in relation to a group of kinases, with
respect to which they have shown excellent activity. This activity is generally specific to a
particular type of kinase, the type varying as a function of the structure of the compound of
25 formula (I).

Depending on the type of kinase with respect to which the compound of the invention is active, it may be expected to have excellent activity in various types of cancers, in metabolic disorders and, more especially, in the treatment or prophylaxis of hyperglycaemias, dyslipidaemias such as hypercholesterolaemia and hyperlipidaemia and also in the treatment of non-insulin-dependent, type II diabetes, obesity and complications of diabetes especially in the cardiovascular area, or also in inflammatory disorders such as arthrosis or, finally, in cardiovascular disorders not associated with diabetes such as arterial hypertension. Moreover, the fact that the compounds of the invention are completely non-toxic makes them undeniably valuable for therapeutic use.

10 The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I), alone or in combination with one or more inert, non-toxic excipients or carriers.

15 Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral and nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments and dermal gels etc..

20 The useful dose varies according to the age and weight of the patient, the nature and severity of the disorder and the administration route, which may be oral, nasal, rectal or parenteral. Generally, the unit dose ranges from 0.01 to 500 mg per 24 hours, for treatment in from 1 to 3 administrations.

The Examples that follow illustrate the invention, without limiting it in any way. The structures of the compounds described have been confirmed by customary spectroscopic and spectrometric techniques.

25 The starting materials used are known products or are prepared according to known procedures.

A ($4\alpha\alpha,8\alpha\alpha$) compound is understood to mean a compound wherein the relevant ring junction is of the *cis* configuration.

A ($3\alpha,5\alpha$) compound is understood to mean a compound wherein the relevant ring junction is of the *cis* configuration.

5 A ($4\alpha\beta,8\alpha\alpha$) compound is understood to mean a compound wherein the relevant ring junction is of the *trans* configuration.

A ($3\alpha,5\beta$) compound is understood to mean a compound wherein the relevant ring junction is of the *trans* configuration.

Example 1 :

10 **8-(1-Azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one**

A mixture of 0.02 mol (4.10 g) of 3-amino-2-azocanopyridine and 0.02 mol of ethoxy-carbonyl isothiocyanate is stirred at ambient temperature for 3 hours in 100 ml of DMF, by which means the thiourea of formula (IV) is obtained, which it is not necessary to isolate.

The solution is cooled to 0°C and saturated with 2.5 eq. of di-*n*-propylamine, and 0.02 mol

15 of mercuric chloride is added; at the end of 15 minutes, the ice bath is removed and the mixture is stirred at ambient temperature for 3 hours (the black precipitate caused by the formation of mercury sulphide will still be seen to appear). After having added 150 ml of ethyl acetate, the solution is filtered over Celite and the solvents are evaporated off under reduced pressure. The crude *N*-ethoxycarbonylguanidine thereby obtained is again dissolved in 50 ml of DMF and heated at reflux for 2 hours. After the hot solution has been filtered in order to remove the last remnants of mercury salt, the DMF is evaporated off under reduced pressure. The solid thereby obtained is taken up in a minimum of acetonitrile, filtered off over a frit under suction and then recrystallised from acetonitrile.

Melting point : 172°C

Example 2 :

8-(4-Thiomorpholinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 1, but replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 3-amino-2-(4-thiomorpholinyl)pyridine, the title compound is obtained.

5 Melting point : 226°C

Example 3 :

8-((4a α ,8a α)-Octahydro-1(2H)-quinolyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

10 By proceeding as in Example 1, but replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 2-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinolyl)-3-pyridinamine, the title compound is obtained.

Melting point : 215°C

Example 4 :

8-((4a β ,8a α)-Octahydro-1(2H)-quinolyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

15 By proceeding as in Example 1, but replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 2-((4a β ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinolyl)-3-pyridinamine, the title compound is obtained.

Melting point : 225°C

Example 5 :

6,8-Di(1-azepanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

20 By proceeding as in Example 1, but replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 3-amino-2,6-diazepanopyridine, the title compound is obtained.

Melting point : 220°C

Example 6 :

8-(1-Azepanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 1, but replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 3-amino-
5 2-azepano-6-(4-morpholinyl)pyridine, the title compound is obtained.

Melting point : 250°C

Example 7 :

8-(1-Azepanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 6 but replacing the di-*n*-propylamine by morpholine, the title
10 compound is obtained.

Melting point : 240°C

Example 8 :

2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-dimethylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

Step A : *N*-ethoxycarbonyl-*N'*-2-(3,5-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine

15 A mixture of 0.02 mol of *cis-/trans*-3-amino-2-[4-(3,5-dimethyl)morpholinyl]pyridine
(3.80 g) and 2.62 g (0.02 mol) of ethoxycarbonyl isothiocyanate is stirred at ambient
temperature for 3 hours in 100 ml of DMF. The mixture obtained is poured into 200 ml of
water. The precipitate that forms is filtered off under suction and washed with petroleum
ether. The *cis* and *trans* isomers are separated by column chromatography (eluant: ether /
20 cyclohexane 55/45).

Step B : 2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-dimethylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

0.002 mol of the *cis* thiourea obtained in Step A is dissolved in 100 ml of DMF and the
solution thereby formed is cooled to 0°C and then saturated with gaseous ammonia.
0.002 mol (0.50 g) of mercuric chloride is added. At the end of fifteen minutes, the ice bath

is removed and the mixture is stirred at ambient temperature for 3 hours. After adding 150 ml of ethyl acetate, the solution is filtered over Celite and the solvents are evaporated off under reduced pressure. The precipitate thereby obtained is again dissolved in 50 ml of DMF and heated at reflux for two hours. After filtering whilst hot, the DMF is evaporated off under reduced pressure. The solid thereby obtained is taken up in a minimum of 5 acetonitrile, filtered off over a frit under suction and recrystallised from acetonitrile.

Melting : above 260°C

Example 9 :

2-Amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-dimethylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

10 By using the *trans*-*N*-ethoxycarbonyl-*N'*-2-[3-(3,5-dimethyl)morpholin-4-yl)-pyridyl-thiourea obtained in Step A of Example 8 and by proceeding as in Example 8 Step B, the title compound is obtained.

Example 10 :

8-[(3 α ,5 α)-3,5-Dimethylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

15 By proceeding as in Example 8 Step B, but replacing the gaseous ammonia by 0.002 mol of di-*n*-propylamine, the title compound is obtained.

Melting point : 195°C

Example 11 :

8-[(3 α ,5 β)-3,5-Dimethylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

20 By proceeding as in Example 9 and replacing the gaseous ammonia by 0.002 mol of di-*n*-propylamine, the title compound is obtained.

Melting point : 173°C

Example 12 :

8-[$(3\alpha,5\alpha)$ -3,5-Dimethylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 8 Step B, but replacing the gaseous ammonia by 0.002 mol of morpholine, the title compound is obtained.

Melting point : 275°C

Example 13 :

2-Amino-8-(1-azepanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 6, but replacing the di-n-propylamine by gaseous ammonia, the title compound is obtained.

Sublimation at 260°C

Example 14 :

8-Chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 1 and replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 3-amino-2-chloropyridine, the title compound is obtained.

Melting point : 180°C

Example 15 :

2-(Dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 1 and replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 3-amino-2-(1-pyrrolidinyl)pyridine, the title compound is obtained.

Melting point : 220°C

Example 16 :

8-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

By proceeding as in Example 1 and replacing the 3-amino-2-azocanopyridine by 3-amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridine, the title compound is obtained.

5 Melting point : 202°C

PHARMACOLOGICAL STUDY

Example A : Screening of a panel of kinases

Using conventional screening methods employing commercially available kinases, the products of the invention exhibited valuable properties :

- 10
 - ◆ activating properties with respect to certain kinases, for a number of products of the invention;
 - ◆ inhibitory properties with respect to other kinases, for a number of products of the invention;
 - ◆ potentiating properties with respect to kinase activators or inhibitors, for other products.
- 15

Example B : Hypolipaemic activity

The products of the invention were tested *in vivo* in the obese ob/ob mouse, used as a model of obesity-associated insulin resistance. By way of example, the compound of 20 Example 6 significantly reduces the triglycerides at 125 mg/kg *per os* whereas, with metformin, the same reduction is obtained at 250 mg/kg *per os*.

In this model, the compounds of the invention have thus been shown to be powerful hypolipaemic agents.

Example C : Acute toxicity study

Acute toxicity was evaluated after oral administration of increasing doses of the test compound to groups each comprising 8 mice (26 ± 6 grams). The animals were observed at regular intervals over the course of the first day and daily for the two weeks following treatment.

It appears that the compounds of the invention are completely non-toxic.

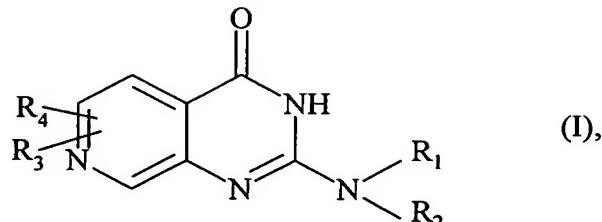
Example D : Pharmaceutical composition

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing 5 mg of active ingredient

Compound of Example 8	5 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Wheat starch.....	10 g
Lactose.....	100 g
Magnesium stearate.....	3 g
Talc.....	3 g

CLAIMS

1. Compounds of formula (I),



wherein :

- 5 ➤ R₁ and R₂, which are the same or different, represent a hydrogen atom or an alkyl group or together with the nitrogen atom carrying them form a heterocycle,
- 10 ➤ R₃ represents a halogen atom, an alkoxy group, an optionally substituted aryl group or a group NR'₁R'₂ wherein R'₁ and R'₂, which are the same or different, represent a hydrogen atom or an alkyl group or together with the nitrogen atom carrying them form a heterocycle,
- 15 ➤ R₄ represents a hydrogen atom or a group NR"₁R"₂ wherein R"₁ and R"₂, which are the same or different, represent a hydrogen atom or an alkyl group or together with the nitrogen atom carrying them form a heterocycle,

their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base,

it being understood that :

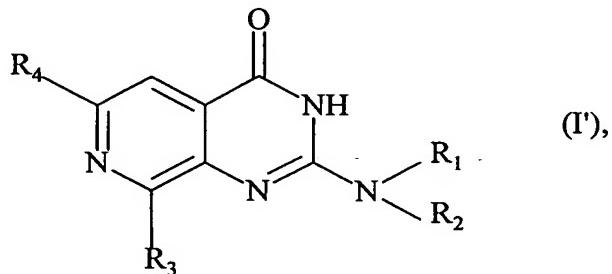
- 20 - the term "alkyl" denotes a linear or branched hydrocarbon chain containing from 1 to 8 carbon atoms,
- the term "alkoxy" denotes an alkyl-oxy group wherein the alkyl chain is linear or branched and contains from 1 to 8 carbon atoms,

- the term "aryl" denotes a phenyl or naphthyl group,

- the term "heterocycle" denotes a mono- or bi-cyclic system which contains from 5 to 11 carbon atoms and which may contain, in addition to the nitrogen atom to which R₁R₂, R'₁R'₂ or R"₁R"₂ are bonded, one or two further hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, it being possible for the heterocyclic system to be substituted by one, two or three alkyl groups,

- the term "substituted" associated with an aryl group indicates that the phenyl or naphthyl group is substituted by one, two or three identical or different groups selected from halogen atoms and alkyl, alkoxy, polyhaloalkyl and hydroxy groups, "polyhaloalkyl" being understood to be a linear or branched carbon chain containing from 1 to 3 carbon atoms and from 1 to 7 halogen atoms.

2. Compounds of formula (I') according to claim 1,



their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

3. Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein NR₁R₂ represents an NH₂ group, a di-n-propylamine group or also a morpholine group, their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

20 4. Compounds of formula (I') according to claim 2, wherein NR₁R₂ represents an NH₂ group, a di-n-propylamine group or also a morpholine group, their enantiomers,

diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

5. Compounds of formula (I) according to either claim 1 or claim 3, wherein R₃ represents a 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethylmorpholine, thiomorpholine, azepine, perhydro-quinoline or pyrrolidine group or a chlorine atom, their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10 6. Compounds of formula (I') according to either claim 2 or claim 4, wherein R₃ represents a 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethylmorpholine, thiomorpholine, azepine, perhydro-quinoline or pyrrolidine group or a chlorine atom, their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

15 7. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1, 3 and 5, wherein R₄ represents a hydrogen atom or a morpholine or azepine group, their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

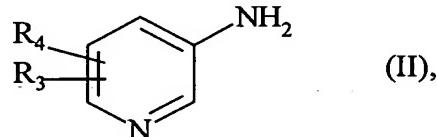
8. Compounds of formula (I') according to any one of claims 2, 4 and 6, wherein R₄ represents a hydrogen atom or a morpholine or azepine group, their enantiomers, diastereoisomers, tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

9. Compounds according to claim 1 selected from :

- 20 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
8-((4*a**α*,8*a**α*)-octahydro-1(2*H*)-quinolyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
25 8-((4*a**β*,8*a**α*)-octahydro-1(2*H*)-quinolyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
6,8-di(1-azepanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

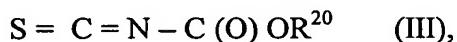
8-(1-azepanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
8-(1-azepanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
2-amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-dimethylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
2-amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-dimethylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
5 8-[(3 α ,5 β)-3,5-dimethylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
8-[(3 α ,5 α)-3,5-dimethylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
8-[(3 α ,5 α)-3,5-dimethylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
10 2-amino-8-(1-azepanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
and 8-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
their tautomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

15 10. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1,
characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :

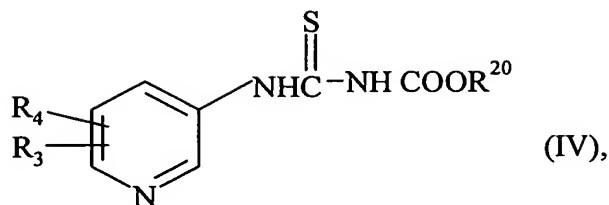


wherein :

20 R₃ and R₄ are as defined for formula (I), which is condensed with a compound of
formula (III) :



wherein R₂₀ represents an alkyl or aryl-alkyl group,
to yield a compound of formula (IV) :



wherein :

R₃, R₄ and R₂₀ are as defined hereinbefore, which compound of formula (IV) is condensed in the presence of a metallic salt with the amine (V) :



wherein :

R₁ and R₂ are as defined for formula (I), to yield a compound of formula (I),

- which may be, where appropriate, purified according to a conventional purification method,
- 10 - which is separated, where applicable, into its stereoisomers according to a conventional separation technique,
- which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

15 11. Pharmaceutical composition comprising as active ingredient at least one compound according to any one of claims 1 to 9, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic excipients or carriers.

20 12. Pharmaceutical composition according to claim 11, comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 9, for use in producing medicaments treating or preventing cancer, non-insulin-dependent, type II diabetes, obesity, hyperlipidaemia, hypercholesterolaemia and cardiovascular complications thereof, arthrosis, arterial hypertension.

13. Pharmaceutical composition according to claim 11, comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 9, for use in producing medicaments treating or preventing type II diabetes and cardiovascular complications thereof.

14. Pharmaceutical composition according to claim 11, comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 9, for use in producing medicaments treating or preventing cancer.

15. Pharmaceutical composition according to claim 11, comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 9, for use in producing medicaments treating 5 arthrosis.

16. Pharmaceutical composition according to claim 11, comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 9, for use in producing medicaments treating arterial hypertension.

Received on 25/11/02

INPI

National
Institute for
Industrial Property

PATENTS DEPARTMENT

26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa

No. 11235*02

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 / 2

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)	70911		
NATIONAL REGISTRATION NO.			
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New pyridopyrimidinone compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compounds containing them.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		RAULT	
Forenames		Sylvain	
Address	Street	Route de Saint-Pierre -sur-Dives	
	Postal code and town	14370	MOULT (France)
Belonging company (optional)			
Surname		LANCELOT	
Forenames		Jean-Charles	
Address	Street	Tour en Bessin RN 13	
	Postal code and town	14400	LE BOURG (France)
Belonging company (optional)			
Surname		KOPP	
Forenames		Marina	
Address	Street	42, rue de Lebisey	
	Postal code and town	14000	CAEN (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)			
05 November 2002 [signature]			
François RIVIERE, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

Received on 25/11/02

INPI

National
Institute for
Industrial Property

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 2 / 2
(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		70911	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0213804	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New pyridopyrimidinone compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compounds containing them.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNEE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		CAIGNARD	
Forenames		Daniel-Henri	
Address	Street	22, avenue de la République	
	Postal code and town	78230	LE PECQ (France)
Belonging company (optional)			
Surname		PFEIFFER	
Forenames		Bruno	
Address	Street	47, rue Ernest Renan	
	Postal code and town	95320	SAINT LEU LA FORET (France)
Belonging company (optional)			
Surname		RENARD	
Forenames		Pierre	
Address	Street	3, avenue du parc	
	Postal code and town	78150	LE CHESNAY (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)			
05 November 2002 [signature] François RIVIERE, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

Rec'd PCT/PTO 03 MAY 2005
PCT/FR 03 / 03274
10/533697
MAILED 19 JAN 2004
WIPO PCT



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 juil. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354-01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

REMISE DES RECÈS DATE LIEU		BÉNÉFICE 75 INPI PARIS 0213804		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		05 NOV. 2002	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 70911					
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie					
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes			
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date / /		
		N°	Date / /		
Transformation d'une demandé de brevet européen Demande de brevet initiale		N°	Date / /		
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)					
Nouveaux composés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.					
4 DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / / N° Pays ou organisation Date / / / N° Pays ou organisation Date / / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »			
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »			
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER			
Prénoms					
Forme juridique					
N° SIREN				
Code APE-NAF		. . .			
Adresse	Rue 12, place de La Défense				
	Code postal et ville 92415 COURBEVOIE Cedex				
Pays		FRANCE			
Nationalité		FRANCAISE			
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00			
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13			
Adresse électronique (facultatif)					

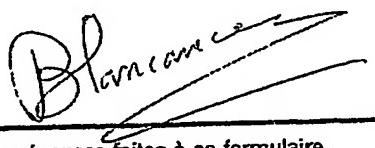
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES RÉSERVÉ À L'INPI
NOV 2002
DATE 75 INPI PARIS
LIEU 0213804

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W /260899

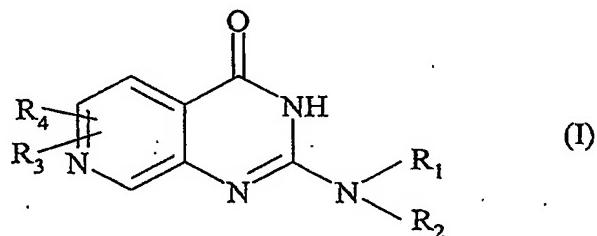
7. Vos références pour ce dossier : (facultatif)		70911
8. MANDATAIRE		
Nom		RIVIERE
Prénom		François
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	12, place de La Défense
	Code postal et ville	92415 COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13
Adresse électronique (facultatif)		
9. INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
10. RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
11. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
12. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		François RIVIERE, Ingénieur Brevets
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention sont nouveaux et présentent d'intéressantes propriétés modulatrices d'un panel de kinases ce qui les rend utiles dans le traitement de nombreux types d'affections parmi lesquelles on peut citer à titre non limitatif : cancer, arthrose, diabète, obésité, hypertension etc. Ils sont en outre totalement atoxiques. Par ailleurs, à notre connaissance, cette famille de composés est totalement originale et l'activité que nous lui avons découverte n'a pas été mentionnée pour des dérivés structuralement proches.

Plus particulièrement la présente invention concerne les composés de formule (I) :



10

dans laquelle :

- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- R₃ représente un atome d'halogène, un groupement alkoxy, un groupement aryle éventuellement substitué, ou un groupement NR'₁R'₂ avec R'₁ et R'₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement N R"₁ R"₂ avec R"₁ et R"₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,

15

20 leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone,

5 - le terme alkoxy désigne un groupement alkyle oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 8 atomes de carbone,

- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle,

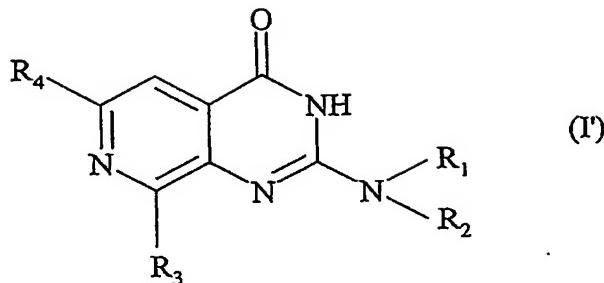
10 - le terme hétérocycle désigne un système mono ou bicyclique, comprenant de 5 à 11 atomes de carbone, et pouvant contenir outre l'atome d'azote auquel sont liés R₁ R₂, R'₁ R'₂, ou R"₁ R"₂ un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce système hétérocyclique pouvant être substitué par un, deux, ou trois groupements alkyle,

15 - le terme substitué affectant le groupement aryle signifie que les groupements phényle ou naphthyle sont substitués par un, deux, ou trois groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, et hydroxy, étant entendu que par polyhalogénoalkyle on entend une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique etc....

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc.... .

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I') :



leurs énantiomères, diastéréoisomères tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels NR₁R₂ représente un groupement NH₂, un groupement di *n*-propylamine ou encore un groupement morpholine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R₃ représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

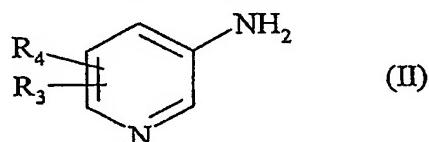
Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les dérivés pour lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- la 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
- la 8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
- la 8-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2*H*)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
- la 8-((4a β ,8a α)-octahydro-1(2*H*)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

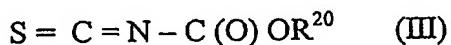
la 6,8-di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 8-(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 8-(1-azépanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 2-amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
5 la 2-amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
10 la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 2-amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
15 et la 8-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
leurs tautomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



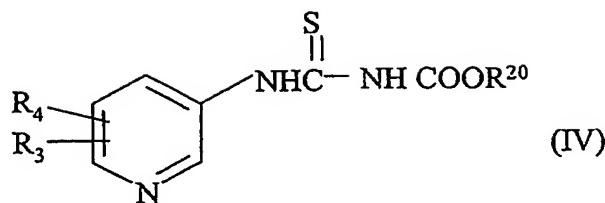
20 dans laquelle :

R₃ et R₄ ont la même définition que dans la formule (I), que l'on condense avec un dérivé de formule (III) :



avec R₂₀ représentant un groupement alkyle ou arylalkyle,

25 pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle :

R₃, R₄ et R₂₀ ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (IV), qui se condense en présence d'un sel métallique avec l'amine (V) :



dans laquelle :

R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (I),

- qui peut-être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si l'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu :

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), sont décrits dans la littérature ou sont préparés par des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

Les composés de l'invention ont été étudiés sur un ensemble Kinases sur lesquelles ils ont montré une excellente activité. Cette activité est généralement sélective pour un type de Kinase considérée, type qui varie en fonction de la structure du produit de formule (I). En fonction du type de Kinase sur laquelle le composé de l'invention est actif, on peut en attendre une excellente activité dans divers types de cancers, dans les troubles du métabolisme et plus particulièrement dans le traitement ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, telles que hypercholestérolémie, hyperlipidémie et également dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, des complications diabétiques en particulier au niveau cardiovasculaire, ou encore dans des

troubles inflammatoires tels que l'arthrose, ou enfin dans des troubles cardiovasculaires non associés au diabète comme l'hypertension artérielle. Le fait par ailleurs que les composés de l'invention soient totalement atoxiques leur confère un indéniable intérêt en thérapeutique.

5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

15 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut-être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,01 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

20 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Par composé ($4\alpha,8\alpha$), on entend composé dont la jonction de cycle correspondante est de configuration cis.

Par composé ($3\alpha,5\alpha$), on entend composé dont la jonction de cycle correspondante est de

configuration cis.

Par composé ($4\alpha\beta,8\alpha\alpha$), on entend composé dont la jonction correspondante de cycle est trans.

5 Par composé ($3\alpha,5\beta$), on entend composé dont la jonction correspondante de cycle est trans.

Exemple 1 :

8-(1-Azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

Un mélange de 0,02 mole (4,10 g) de 3-amino-2-azocanopyridine et de 0,02 mole d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité à température ambiante pendant 3 heures dans 10 100 ml de DMF ; on obtient ainsi la thiourée de formule (IV) qu'il n'est pas nécessaire d'isoler.

La solution est refroidie à 0°C et est saturée par 2,5 eq de di *n*-propylamine et on ajoute 0,02 mole de chlorure mercurique ; au bout de 15 minutes, le bain de glace est enlevé et le 15 mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures (on observe toujours l'apparition du précipité noir dû à la formation de sulfure de mercure). Après avoir ajouté 150 ml d'acétate d'éthyle, la solution est filtrée sur céléite et les solvants sont évaporés sous pression réduite. La *N*-éthoxycarbonylguanidine brute, ainsi obtenue est de nouveau dissoute dans 50 ml de DMF et chauffée à reflux pendant 2 heures. Après avoir filtré à 20 chaud la solution afin d'éliminer les derniers restes de sel de mercure, la DMF est évaporée sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est repris dans un minimum d'acetonitrile, essoré sur fritté puis recristallisé dans d'acetonitrile.

Point de fusion : 172°C

Exemple 2 :

8-(4-Thiomorpholinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

25 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-Amino-2-(4-thiomorpholinyl) pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 226°C

Exemple 3 :

8-((4a α ,8a α)-Octahydro-1(2H)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

- 5 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 2-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinolinyl)-3-pyridinamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 215°C

Exemple 4 :

10 **8-((4a β ,8a α)-Octahydro-1(2H)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 2-((4a β ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinolinyl)-3-pyridinamine, on obtient le produit du titre.

- 15 Point de fusion : 225°C

Exemple 5 :

6,8-Di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-amino-2,6-diazépanopyridine, on obtient le produit du titre.

- 20 Point de fusion : 220°C

Exemple 6 :

8-(1-Azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholiny)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-amino-2-azépano-6-(4-morpholinyl)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 250°C

Exemple 7 :

5 **8-(1-Azépanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one**

En procédant comme dans l'exemple 6 mais en remplaçant la di *n*-propylamine par la morpholine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 240°C

Exemple 8 :

10 **2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one**

Stade A : *N*-éthoxycarbonyl-*N*'-2 (3,5-diméthymorpholin-4-yl) pyridine

Un mélange de 0,02 mole de cis / trans 3-amino 2-[4-(3,5 diméthyl) morpholinyl] pyridine (3,80g) et de 2,62g (0,02 mole) disothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité à température ambiante pendant 3 heures dans 100 ml de DMF. Le mélange obtenu est versé dans 200 ml d'eau. Le précipité qui se forme est essoré et lavé à l'éther de pétrole. Les isomères cis et trans sont séparés par chromatographie sur colonne (éluant éther / cyclohexane 55/45).

Stade B : 2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

0,002 mole de la cis thiourée obtenue au stade A est dissoute dans 100 ml de DMF et la solution ainsi formée est refroidie à 0°C puis saturée par l'ammoniac gazeux. On ajoute 0,002 mole (0,50g) de chlorure mercurique. Au bout de quinze minutes, le bain de glace est enlevé et le mélange agité à température ambiante pendant 3 heures. Après addition de 150 ml d'acétate d'éthyle, la solution est filtrée sur céléite et les solvants évaporés sous pression réduite. Le précipité ainsi obtenu est à nouveau dissous dans 50 ml de DMF et chauffé à reflux pendant deux heures. Après filtration à chaud , la DMF est évaporée sous

pression réduite. Le solide ainsi obtenu est repris dans un minimum d'acétonitrile, essoré sur fritté et recristallisé dans l'acétonitrile.

Fusion supérieure à 260°C

Exemple 9 :

5 **2-Amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one**

En utilisant la trans *N*-éthoxycarbonyl-*N'*-2-[3-(3,5-diméthyl)morpholin-4yl)-pyridin-thiourée obtenue stade A exemple 8 et en procédant comme dans l'exemple 8 stade B on obtient le produit du titre.

Exemple 10 :

10 **8-[(3 α ,5 α)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one**

En procédant comme dans l'exemple 8 stade B mais en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de di *n*-propylamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 195°C

15 Exemple 11 :

8-[(3 α ,5 β)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 9 et en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de di *n*-popylamine, on obtient le produit du titre.

20 Point de fusion : 173°C

Exemple 12 :

8-[(3 α ,5 α)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

25 En procédant comme dans l'exemple 8 stade B mais en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de morpholine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 275°C

Exemple 13 :

2-Amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 6, mais en remplaçant la di *n*-propylamine par
5 l'ammoniac gazeux, on obtient le produit du titre.

Sublimation à 260°C

Exemple 14 :

8-Chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par
10 la 3-amino-2-chloropyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 180°C

Exemple 15 :

2-(Dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocano pyridine par
15 la 3-amino-2-(1-pyrrolidinyl)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 220°C

Exemple 16 :

8-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocano pyridine par
20 la 3-amino-2-(3,4-diméthoxyphényle)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 202°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Exemple A : Screening sur un panel de Kinases

En utilisant des techniques classiques de screening mettant en œuvre les Kinases commercialement disponibles, les produits de l'invention ont montré d'intéressantes propriétés :

- ◊ activatrices de certaines Kinases pour plusieurs produits de l'invention.
- ◊ inhibitrices d'autres Kinases pour plusieurs produits de l'invention.
- ◊ potentialisatrices d'activateurs ou d'inhibiteurs de Kinases pour d'autres produits.

Exemple B : Activité hypolipémiant

Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisée comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 6 baisse significativement les triglycérides à 125 mg/kg per os, alors qu'avec la metformine, la même diminution est obtenue à 250 mg/kg per os.

Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être de puissants hypolipémiants.

Exemple C : Etude de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 6 grammes) de doses croissantes de produit à étudier. Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement.

Il apparaît que les composés de l'invention sont totalement atoxiques.

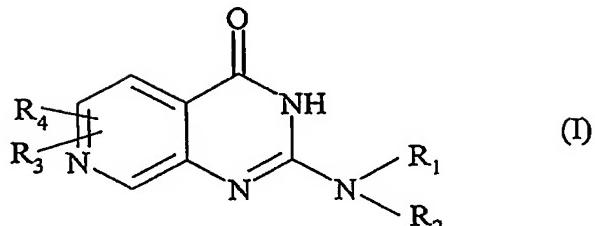
Exemple D : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg

Composé de l'exemple 8	5 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
5 Amidon de blé	10 g
Lactose.....	100 g
Stéarate de magnésium.....	3 g
Talc.....	3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I),



dans laquelle :

- 5 ➤ R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- 10 ➤ R₃ représente un atome d'halogène, un groupement alkoxy, un groupement aryle éventuellement substitué, ou un groupement NR'₁R'₂ avec R'₁ et R'₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- 15 ➤ R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement N R"₁R"₂ avec R"₁ et R"₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,

leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

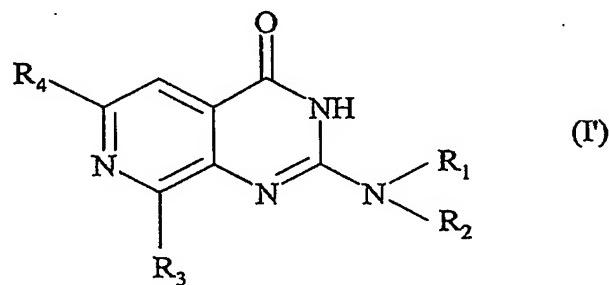
étant entendu que :

- 20 - le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 8 atomes de carbone,

- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle,

- 5 - le terme hétérocycle désigne un système mono ou bicyclique, comprenant de 5 à 11 atomes de carbone, et pouvant contenir outre l'atome d'azote auquel sont liés R₁ R₂, R'₁ R'₂, ou R"₁ R"₂ un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce système hétérocyclique pouvant être substitué par un, deux, ou trois groupements alkyle,
- 10 - le terme substitué affectant le groupement aryle signifie que les groupements phényle ou naphthyle sont substitués par un, deux, ou trois groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, et hydroxy, étant entendu que par polyhalogénoalkyle on entend une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène.

2. Composés de formule (I') selon la revendication 1,



leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels N R₁ R₂ représente un groupement NH₂, un groupement di *n*-propylamine ou encore un groupement morpholine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I') selon la revendication 2, pour lesquels NR₁R₂ représente un groupement NH₂, un groupement di *n*-propylamine ou encore une morpholine, leurs

énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5 5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, pour lesquels R₃ représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 10. Composés de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 2 ou 4, pour lesquels R₃ représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

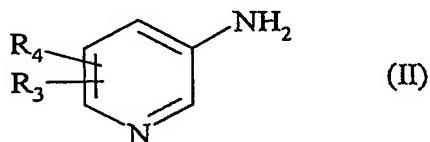
15 15. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 5, pour lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 20. Composés de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 2, 4 ou 6, pour lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 9. Composés selon la revendication 1 choisis parmi :
la 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
la 8-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2*H*)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-((4a β ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-1a
4(3H)-one,
la 6,8-di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
la 8-(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
5 la 8-(1-azépanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
la 2-amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
la 2-amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
la 8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-
one,
10 la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-
one,
la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-
one,
la 2-amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
15 la 8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
la 2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
et la 8-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,
leurs tautomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé
en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



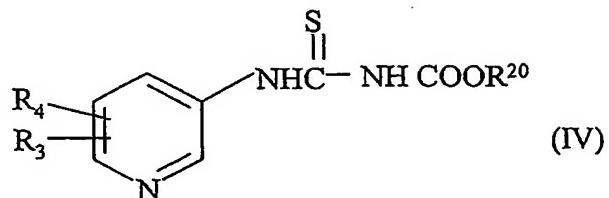
dans laquelle :

R₃ et R₄ ont la même définition que dans la formule (I), que l'on condense avec un dérivé
de formule (III) :

25 $S = C = N - C(O)OR^{20} \quad (III)$

avec R₂₀ représentant un groupement alkyle ou arylalkyle,

pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle :

R₃, R₄ et R₂₀ ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (IV), qui se condense en présence d'un sel métallique avec l'amine (V) :



dans laquelle :

R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (I),

- qui peut-être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si l'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon quelque revendication 1 à 9, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelque revendication de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant ou prévenant le cancer, le diabète de type II non insulinodépendant, l'obésité, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications cardiovasculaires, l'arthrose, l'hypertension artérielle.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelque revendication de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant ou prévenant le diabète de type II et ses complications cardiovasculaires.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant ou prévenant le cancer.

5 15. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant l'arthrose.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant l'hypertension artérielle.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet Imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W/26089

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	70911		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux composés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RAULT	
Prénoms		Sylvain	
Adresse	Rue	Route de Saint-Pierre-sur-Dives	
	Code postal et ville	14370	MOULT (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		LANCELOT	
Prénoms		Jean-Charles	
Adresse	Rue	Tour en Bessin RN 13	
	Code postal et ville	14400	LE BOURG (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		KOPP	
Prénoms		Marina	
Adresse	Rue	42, rue de Lebisey	
	Code postal et ville	14000	CAEN (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Le 05 novembre 2002	
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI

N° 11235°02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 V / 260399

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	70911		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0213804		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux composés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois Inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom CAIGNARD			
Prénoms Daniel-Henri			
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom PFEIFFER			
Prénoms Bruno			
Adresse	Rue	47, rue Ernest Renan	
	Code postal et ville	95320	SAINT LEU LA FORET (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom RENARD			
Prénoms Pierre			
Adresse	Rue	3, avenue du parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 05 novembre 2002			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

PCT Application

FR200303274

